

Литература:

1. Прудников, А.Р. Роль цитокинов в диагностике нестабильности атеросклеротической бляшки / А.Р. Прудников, А.Н. Щупакова // Вестн. ВГМУ. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 28-42.
2. Хлынова, О. В. Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза / О.В. Хлынова, Е.А. Шишкина, Н.И. Абгарян // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 155-160.

УДК 616.12-008.331

ВОСПАЛЕНИЕ КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Родионов Ю.Я., Беляева Л.Е.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Введение. Поразительная сложность патогенеза эссенциальной гипертензии – одной из главных причин гибели и ранней инвалидности людей на Земле, особенно в «цивилизованных странах», побуждает к построению множества гипотез и теорий, объясняющих общие и/или частные характеристики механизма возникновения и развития гипертензивной болезни человека (ГБ, ЭГ) [1, 2, 3]. Среди них испытание временем выдержали три теории [2], развитие которых в настоящее время обогащается новыми фактами, полученными благодаря совершенствованию методов молекулярной биологии, физиологии, патофизиологии, нанотехнологий, «-омик» (физиомика, геномика, транскриптомика и т.п.), а также методов компьютерной обработки информационного материала. Поскольку «механизмы любой физиологической системы организма не могут свободно устанавливать уровни своей активности в изолированном виде, то есть, вне зависимости от всей совокупности уровней активности других физиологических систем, составляющих то, что мы можем назвать гомеостатическим процессом», это в полной мере относится к механизмам регуляции артериального давления (АД) [1–3, 5, 6].

Материалы и методы. Теоретический анализ сведений, опубликованных в современной, доступной авторам литературе в свете результатов теоретических и экспериментальных исследований, выполненных авторами.

Результаты, их обсуждение и выводы. До 1965 года считалось, что главная роль РАС – непосредственная регуляция артериального давления, водно-солевого обмена и посредством ангиотензина II активация синтеза и выброса альдостерона, сенсibilизация симпато-адреналовой системы и формирование чувства «жажды». Однако, на кафедре патофизиологии Витебского медицинского института (в настоящее время, УО ВГМУ) впервые в 1969 – 1971 гг. было установлено, что РАС *функционально взаимосвязана* с системой свёртывания крови, фибринолиза (плазминоген-плазминовой системой), с динамическими свойствами тромбоцитов и с системой комплемента (важный компонент врождённого иммунитета). Обоснована гипотеза: «система комплемента в условиях количественной достаточности активации системы плазмина и при внутривенном введении тромбина должна активироваться по альтернативному (пропердиновому) пути» (стр 387 докторской диссертации Родионова Ю.Я., 1979 г.). Доказательства справедливости этой гипотезы были получены на основе глубокого обобщения результатов собственных исследований и обширного научного материала, изложенного в мировой литературе, сделанных в 1974 году в кандидатской диссертации Родионова В.Я., и Шебеко В.И. в 1991 – 2001 гг. в его двух диссертациях и в монографии [2, 4]. Общий вывод – система комплемента функционально взаимосвязана с РАС *посредством альтернативного пути активации комплемента*. При активации РАС и повышении АД происходит мобилизация комплемента с образованием физиологически активных факторов, участвующих в развитии воспаления сосудов на фоне АГ.

Как развиваются исследования в интересующих нас направлениях в настоящее время? Ещё в 1978 году Свендсен показал важную роль тимуса в патогенезе АГ и гипертензивной болезни сосудов [7]. Новейшие методы секвенирования отдельных эндотелиальных и миелоидных клеток

показали, что при экспериментальной АГ эти клетки проявляют провоспалительные либо противовоспалительные свойства. Wenzel P. и соавт. в 2011 году после деплеции миелоидных клеток наблюдали полное отсутствие гипертензивной реакции и способности к экспрессии лизоцима A1 у гипертензивных мышей линии iDTR в ответ на действие ангиотензина II (АП) [8, 9]. В отсутствие «фактора, стимулирующего образование колоний макрофагов» у мышей линии Ор/Ор с дефицитом миелоидных клеток и макрофагов под влиянием АП артериальное давление не повышалось. При «гипертензивном растяжении» эндотелиоцитов аорты человека наблюдалось превращение фенотипа моноцитов в CD209-дендритные клетки и активные макрофаги, а эндотелиоциты в этих условиях усиливали экспрессию интерлейкинов-6, -1 β , -23, ФНО- α .

Доказана существенная роль иммуногенно активированных клеток в поддержании устойчивой АГ из-за воспалительного ремоделирования стенок артерий и артериол. Высокосолевая диета и переизбыток способствуют формированию «воспалительного каскада» благодаря активации моноцитов и макрофагов. Активация иммунных клеток сопровождается активацией инфламмасомы NLRP3, являющейся сложным протеолитическим мультипротеиновым комплексом, которая выявляет патогенные микробы и множество факторов и патогенов неинфекционного происхождения, и внутриклеточно активирует провоспалительные цитокины IL-1 β и IL-18. У людей с АГ обнаружено более высокое, чем у нормотензивных индивидов, содержание IL-1 β в сыворотке крови. Блокада ангиотензиновых рецепторов сопровождалась ослаблением способности активированных моноцитов усиливать секрецию IL-1 β . Обнаружено, что при нормальном содержании поваренной соли в корме крыс линии «Коричневые норвежские крысы» экспрессия гена хромосомы 2 *Enper* подавлена, а у крыс, находящихся на высокосолевой диете в этой хромосоме усилена экспрессия гена *Hs2st1*. Это означает, что гены, расположенные на хромосоме 2 этих крыс ответственны за развитие АГ и сопутствующее воспаление сосудов при избыточном содержании поваренной соли в пище и питье [6].

Выяснено, что ген *Enper* кодирует экспрессию интегрального мембранного белка *глутамиламинопептидазы* или *аминопептидазы А* (АРА). Субстратом АРА, в частности, является АП. Под действием АРА отщепляется аспартат с аминоконца АП и он превращается в АПП (ангиотензин III). Раньше считалось, что гептапептид АПП специфически усиливает выброс альдостерона из клубочковой зоны коры надпочечников, а теперь доказано, что АПП – главный эффектор ренин-ангиотензиновой системы (РАС) мозга. Под действием АПП на нейроны «ядра солитарного тракта» активируется симпатическая нервная система, тормозится эффективность барорефлекса и выброс вазопрессина. Введение ингибитора АРА *фирибастата* (Firibastat) вызывало снижение артериального давления.

Ожидается, что *фирибастат* может затормозить воспалительное повреждение сосудов при почечной патологии с АГ [6]. В 1987 году Smart Y.C. и соавт. показали, что ингибиторы АКЭ (АПФ) уменьшали абсолютное количество CD4+ Т-клеток, и предположили - подавление активности РАС должно отражаться на состоянии клеточного иммунитета. Кстати, ещё в 1973 году Йорн Гизе в обстоятельном обзоре пришёл к выводу, что активация РАС при АГ посредством действия АП может ускорять или утяжелять воспалительное повреждение сосудов, вплоть до их злокачественного некроза [5]. Существует взаимосвязь между активностью CD8+ Т лимфоцитов с нарушением расслабления артериол и активацией моноцитов с воспалительной инфильтрацией иммунными клетками стенок сосудов.

Сосредоточение внимания на активации иммунной системы при АГ/ЭГ может обеспечить новое понимание патогенетических механизмов не только при серьёзных инфекциях, но и при развитии артериальной гипертензии, сопровождающейся тяжёлыми осложнениями. Решение этих сложнейших задач ищут в экспериментальных исследованиях, и получены некоторые обнадеживающие результаты. В опытах на животных с «нокаутированными генами», экспрессия которых вносит вклад в различные компоненты механизма сложного управления артериальным давлением, исследуются влияния иммунодепрессантов и иммуномодуляторов на нормализацию артериального давления. Однако, их применение в клинической практике определяется широким диапазоном колебаний между риском побочных эффектов с более тяжёлыми осложнениями вследствие аутоиммунной патологии, и благоприятными антигипертензивными эффектами с ограничением или полным устранением повреждения «органов-мишеней» ЭГ [10].

Литература:

1. Родионов, Ю.Я. К проблеме физиологической регуляции системы свёртывания крови / Ю.Я. Родионов // *Здравоохранение Белоруссии*. – 1975. – № 7. – С. 31.
2. Родионов, Ю.Я. К проблеме патогенеза эссенциальной гипертензии (о возможной первичной недостаточности гуморального депрессорного механизма) / Ю.Я. Родионов // *Успехи физиол. наук*. – 1974. – Т. V, № 4. – С. 146–159.
3. Родионов Ю.Я., Шебеко В.И. Современные аспекты патофизиологии эссенциальной гипертензии (гипертонической болезни) / Ю.Я. Родионов, В.И. Шебеко // *Актуальные, теоретические и прикладные аспекты патофизиологии : материалы республиканской конференции с международным участием 14 мая 2010 г.*. – 2010. – Гродно, ГрГМУ. – С. 177–188.
4. Шебеко, В.И. Эндотелий и система комплемента / В.И. Шебеко. – Витебск, 1999.
5. Giese, J. Renin, Angiotensin and hypertensive vascular damage: a review / J. Giese // *Amer. J. Medicine*. – 1973. – Vol. 55. – P. 315–332.
6. Page, I.H. Hypertension mechanisms / I.H. Page. – Grune & Stratton Inc., 1987.
7. Svendsen, U.G. The importance of the thymus for hypertension and hypertensive vascular disease in rats and mice. Thesis / U.G. Svendsen. – Copenhagen, Denmark, 1978.
8. Immune mechanisms of hypertension / G.R. Drummond [et al.] // *Nature Rev. Immunol.* – 2019. – Vol. 19. – P. 517–539. <http://doi.org/10.1038/s41577.019.0160.5>
9. Pugh, D. Hypertension and vascular inflammation / D. Pugh, N. Dhaun // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 77. – P. 190–192. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16420
10. Hypertension: a new treatment for an old disease? Targeting the immune system / G.F. Bomlim [et al.] // *British J. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 176. – P. 2028–2048. doi: 10.1111/bph.14436

УДК 616.12-008.331-036

МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С УЧЕТОМ ДЛИТЕЛЬНОГО САМОСТОЯТЕЛЬНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Симанович А.В., Козловский В.И.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Введение. В настоящее время для расчета общего сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и определения дальнейшей лечебной тактики имеется несколько компьютерных методик: модель систематической оценки коронарного риска SCORE [1] и определение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по международным рекомендациям по лечению АГ Всемирной организации здравоохранения/Международного общества по АГ (ВОЗ/МОАГ) [2]. Однако недостатком этих двух методов прогноза является то, что они позволяют выделить группы пациентов с неблагоприятным прогнозом на длительный промежуток времени – 10 лет (долгосрочный прогноз), необходимость сложной и дорогостоящей аппаратуры для выявления поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, специально подготовленного персонала, поэтому не всегда доступен для практического врача. Кроме того, в данных методиках используются однократные измерения артериального давления (АД), но не учитывается динамика АД в течение длительного времени.

Современные рекомендации подчеркивают важность самостоятельного контроля АД как дополнительного метода в оценке динамики АД, определении эффективности лечебной тактики и прогноза сердечно-сосудистых осложнений [2].

Однако, несмотря на полученные результаты по прогнозированию и оценке риска ССО у пациентов с АГ при использовании самостоятельного контроля АД [3], не определены показатели и их комбинации, которые могут быть использованы для выделения группы высокого риска развития сердечно-сосудистых событий.